空间导航的测量及其在认知老化中的应用*

张家鑫[1,2] 海拉干[1,2] 李会杰[1,2]

（[1]中国科学院心理研究所行为科学重点实验室，北京 100101）

（[2]中国科学院大学心理学系，北京 100049）

摘要 空间导航是日常生活所必需的高级认知功能，参与空间导航的海马及内嗅皮层等脑区易受到老化的影响并导致结构萎缩或功能紊乱。早期研究多利用动物实验、纸笔测验、现实环境等实验范式考察老年人的空间导航老化特点。由于具有与现实环境相似的场景、兼容磁共振成像扫描以及导航者可以与场景交互等优点，虚拟现实技术被越来越多地应用到空间导航的老化研究中，并进一步揭示了海马等内侧颞叶脑区在空间导航老化中的重要作用。

关键词 空间导航；老化；虚拟现实；海马；神经机制

1 引言

在人类健康老化的过程中，反应速度、记忆、执行功能等各项认知功能均存在着随龄下降趋势(Cabeza, Anderson, Locantore, & McIntosh, 2002; Salthouse, 1979; Stark & Stark, 2017; Yin, Zhu, Huang, & Li, 2015)。其中，迷路在正常老年人中很常见，并且是轻度认知损伤及阿尔茨海默病等神经退行性疾病发病及临床诊断的早期指标(武文博, 张冰, 徐运，2015)。迷路涉及重要的高级认知功能——空间导航（navigation）(Cogne et al., 2017; Lester, Moffat, Wiener, Barnes, & Wolbers, 2017)。空间导航指在一个熟悉或不熟悉的环境中，寻找并记忆路线的过程(Burgess, Maguire, & O'Keefe, 2002)。作为高级认知加工过程，空间导航依赖于大量不同的基础认知过程，包括视觉、本体感觉、空间表征等(Wolbers & Hegarty, 2010)，这些基础认知能力在老化过程中的损伤也会反过来影响空间导航能力(Klencklen, Despres, & Dufour, 2012)。

为了更好地控制先前经验的影响，分解空间导航能力涉及的不同认知功能，动物研究通常在实验室中搭建现实环境并利用食物或厌恶刺激来测量动物在该

* 收稿日期：2019-04-17
科技部国家重点研发计划课题（2015CB351702）；国家自然科学基金项目（31871143）资助
通信作者：李会杰，E-mail: lihj@psych.ac.cn

场景中的空间导航成绩，从而比较年轻动物与年老动物的空间导航成绩(de Bruin, Sànchez-Santed, Heinsbroek, Donker, & Postmes, 1994; Fouquet, Tobin, & Rondi-Reig, 2010; Wood et al., 2018)。在人类身上，早期的空间导航老化研究多采用纸笔测验、现实环境空间导航任务或计算机呈现的空间记忆测验来衡量空间导航能力。随着技术的发展，近年的研究逐渐引入了虚拟现实技术，通过构建虚拟的环境来模拟现实世界空间导航，研究者成功在实验室中完成了人类空间导航能力的测量(Fouquet et al., 2010; Pine et al., 2002)。除此之外，虚拟现实技术与活体影像学技术之间存在着良好兼容性，使得研究者能够通过磁共振成像、脑电等非侵入性技术，探索空间导航相关脑区在老化过程中的结构及功能改变。

除了测量健康老化过程中的空间导航损伤，空间导航测验在临床诊断及干预上同样表现出极大的潜力(Tan, Yu, & Tan, 2014)。阿尔茨海默病患者内侧颞叶存在 tau 蛋白沉淀(Fu et al., 2017)，该区域尤其是海马和内嗅皮层的异常，会影响导航者的空间导航能力(Coutureau & Di Scala, 2009; Howard et al., 2014)。通过对比健康老年人与阿尔茨海默病患者的空间导航成绩，研究者指出空间导航能力可以作为阿尔茨海默病的认知预测因子(Allison, Fagan, Morris, & Head, 2016; Coughlan, Laczo, Hort, Minihane, & Hornberger, 2018)，并且能够预测一段时间后的阿尔茨海默病转化率。在空间导航成绩上较差的健康老年人更有可能在半年之后转化成阿尔茨海默病患者(Bellassen, Igloi, de Souza, Dubois, & Rondi-Reig, 2012; Fu et al., 2017; Tu, Spiers, Hodges, Piguet, & Hornberger, 2017; Tu et al., 2015)。上述研究证明了空间导航老化研究的巨大潜力与应用价值。

本文主要从动物空间导航老化研究、传统人类空间导航老化研究、虚拟现实空间导航老化研究以及空间导航老化的神经基础等方面出发，对空间导航老化研究的测量技术及研究发现进行总结，并对未来研究提出展望，借此推动研究者关注空间导航的老化研究，并采用多种技术手段探索空间导航的老化特点及机制。

2　动物导航老化研究

除了少部分采用灵长类动物作为研究对象的动物空间导航老化研究(Duffy, 2009; Lavenex, Amaral, & Lavenex, 2006; Liang et al., 2010)，大部分实验采用小鼠作为研究对象。为了模拟正常老化或阿尔茨海默病，小鼠研究通常采用携带类似于阿尔茨海默病的高风险基因小鼠作为实验对象，或者采用脑损伤的方式对小鼠

进行预先处理以模拟老化对内侧颞叶等脑区的影响(Iaccarino et al., 2016; McHail, Valibeigi, & Dumas, 2018; Topic et al., 2007)。

以经典莫里斯水迷宫为例，小鼠需要在盛满水的圆形池中寻找一个隐藏的平台。当小鼠踏上这一平台时，平台就会抬升，以避开水面(Morris, 1984)，见图1A。这一实验范式已经在国内外广泛采用，是小鼠空间导航实验的经典范式，也同样应用于小鼠的空间导航老化研究当中(胡镜清, 温泽淮, 赖世隆, 2000; 胡志红, 闫君宝, 杨东伟, 2016; 罗小泉等, 2010; de Bruin et al., 1994)。为了更精细地量化空间导航成绩，最近有研究者提出了蜂巢迷宫实验范式（honeycomb maze）(Wood et al., 2018)（图 1B），该范式克服了莫里斯水迷宫难以量化、行为连续一致性高的缺点，并且可以控制导航者在每一个选择点上的选择，获得的结果比莫里斯水迷宫更精细、全面。在该研究范式中，原本圆形的莫里斯水迷宫被分隔成为多个正六边形。在同一时间内，除了小鼠当前所在平台，至多两个紧邻平台抬升并处于可通行状态。小鼠抉择并移动至新平台后，所离开的平台及未选择平台下降隐藏。紧接着，两个新的紧邻平台抬升以提供新的空间导航方向（图 1C）。研究者通过计算每一移动的方向与终点连线的夹角来衡量空间导航的效率，测量与终点处于不同距离时（最短路线上的正五边形格子数量）的反应情况。这一研究范式保证小鼠在每一个决策点上的决策相对独立，且方便量化，成为小鼠空间导航研究的优秀范式(Wood et al., 2018)。然而，该范式尚未应用于空间导航老化的研究当中，未来关于小鼠及人类空间导航老化的研究可以采取该范式进行探讨。

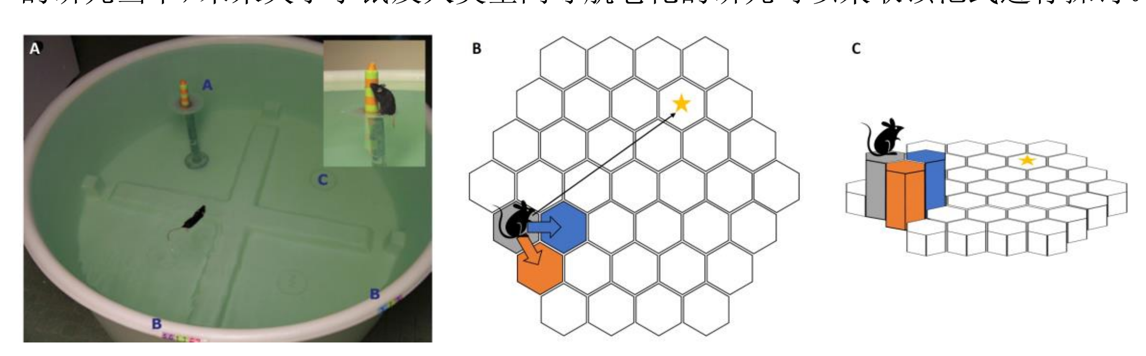


图1 两类空间导航迷宫范式。A、莫里斯水迷宫范式，不同的试次中，导航者（小鼠）从圆形水池的不同起点出发，通过近处、远处地标线索来定位隐藏平台，并最终到达这一终点以避开厌恶刺激（水淹），图片来自 Van Meer 和 Raber (2005)；B、蜂巢迷宫范式，当被试处于任意平台时（除终点），临近的平台中至多两块平台处于可通行状态，被试需要回忆终点位置，通过反复地二择一，最终到达终点。灰色正六边形为当前所处平台，

蓝色与橙色正六边形为抬升的紧邻平台；C、蜂巢迷宫范式的立体图。两类迷宫外围均存在远处的标志物，以提供空间相对位置关系。黄色五角星代表正确的终点，小鼠图标代表空间导航的起点，蓝色平台更靠近终点，为正确平台，橙色平台距离终点更远，为错误平台。

莫里斯水迷宫与蜂巢迷宫实验范式更多地关注移动距离、反应时、反复经过隐藏平台的次数等指标，这些指标集中反映了导航者的空间导航成绩，但不涉及具体的空间导航策略。因此，研究者设计了十字迷宫、Y 型迷宫等范式测量老化过程中空间导航策略的改变情况(Besnard et al., 2012; Burgdorf et al., 2011; Monahan, Handelmann, Hood, & Cordi, 1989)。已有研究认为空间导航过程中存在不同的策略，其中最常见的两种策略为非自我中心策略与自我中心策略。非自我中心策略又被称为空间地图表征、认知地图表征、基于位置的策略或基于地标的策略等，这一策略的关键在于导航者能够根据环境中地标的空间相对位置关系在头脑中建立灵活的空间地图表征以帮助空间导航(Colombo et al., 2017; Igloi et al., 2015; Lester et al., 2017)。自我中心策略要求导航者以自身为中心表征周围环境，通常这需要导航者根据自身运动信息来表征导航路线，例如：左右转、直行等信息(Colombo et al., 2017; Ruggiero, D'Errico, & Iachini, 2016)。以十字迷宫研究为例，迷宫由四条通道互相垂直构成“十”字形。起始时，小鼠被置于“十”字形的南侧通道，食物或奖励被置于西侧通道，通过反复的试次帮助小鼠学习并记忆这一终点位置。当小鼠记忆并学会这一位置之后即开始进行探测试次。在探测试次中，小鼠被置于“十”字形的北侧通道，小鼠的最终移动可以作为策略区分的证据。如果小鼠最终仍然移动至西侧通道，小鼠被认为利用通道外围的空间地标相对位置关系正确地定位了这一通道（非自我中心策略）；而如果小鼠最终移动至东侧通道，小鼠被认为通过记忆“右转”这一基于身体转向的信息来定位这一通道（自我中心策略）(Packard & McGaugh, 1996)。这一类空间导航策略的研究发现老年小鼠更倾向于采用自我中心策略，并且在非自我中心策略的使用上存在损伤，这些研究结果为人类空间导航老化的研究提供了基础和证据(Barnes, Nadel, & Honig, 1980; Packard & McGaugh, 1996)。

以动物为对象的空间导航老化研究有着其本身的优势与巨大潜力，能够直接记录动物的神经电生理信号，为空间导航老化提供直接的证据，包括空间导航老

化在行为上的表现(Wood et al., 2018)、空间导航老化过程中神经递质的改变(Topic et al., 2007)、脑电的震荡频率与行为的相关等(Iaccarino et al., 2016)。其中获得诺贝尔奖的网格细胞的发现也正是基于小鼠空间导航研究，这些结果为人类空间导航老化研究提供了思路与方向(Doeller, Barry, & Burgess, 2010)。

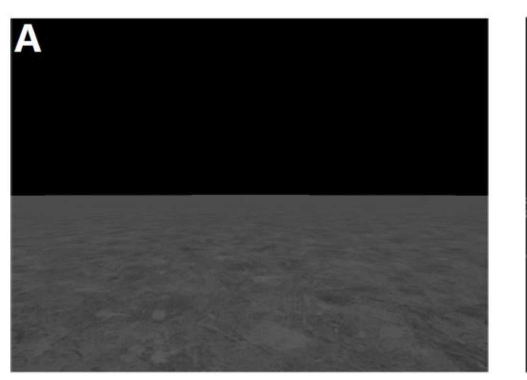
3 传统人类空间导航老化研究

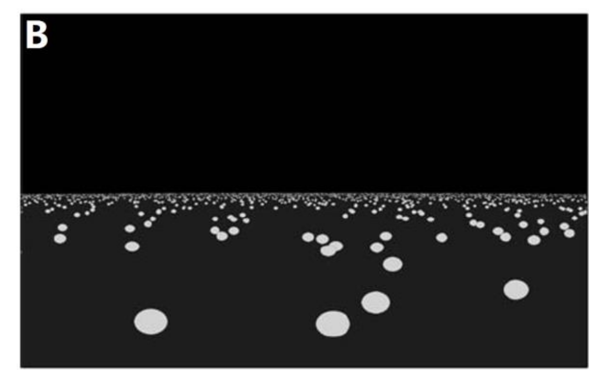
为了测量人类的空间导航能力，早期的空间导航老化研究通常使用纸笔测验来评估空间导航能力，包括韦氏积木测验(Groth-Marnat & Teal, 2000; Joy, Fein, Kaplan, & Freedman, 2001)、金钱路线地图任务(Morganti, Stefanini, & Riva, 2013)、心理旋转测验(Nori, Grandicelli, & Giusberti, 2006)等，但是这些纸笔测验和现实空间导航存在较大差异(Moffat, 2009)，先前的研究发现这些纸笔测验的结果只能反映一部分实际空间导航成绩，不够敏感(Tangen et al., 2015)。

因此，部分研究者转而采用现实环境进行空间导航的老化研究。在这一类研究中，研究者选择现实中的特定环境或路线作为实验的环境，包括医院(Barrash, 1994)、室内(Banta Lavenex, Colombo, Ribordy Lambert, & Lavenex, 2014; Gazova et al., 2013; Stangl et al., 2018)、街道(Marquez et al., 2017)、公园(Muffato, Meneghetti, & De Beni, 2016; Nori et al., 2006)等。在这些研究中，研究者通常带领被试学习现实环境之后再利用纸笔测验进行回忆测量，以评价空间导航能力。相比于纸笔测验，这一类现实空间导航的老化研究中，被试能够真正地在现实环境中进行空间导航，测验的结果能够更好地捕捉真实的空间导航能力，而非空间导航能力的某些侧面，例如空间记忆、视空加工等认知功能(Gazova et al., 2013)。这些现实空间导航老化的研究结果能够提供更多的现实价值，例如在社区建设时，如何根据老年人的空间导航特点来设计道路，以减少老年人的迷路现象(Marquez et al., 2017)。尽管现实空间导航老化研究存在以上优点，但是仍然存在许多局限性。现实环境中空间导航存在复杂性、耗时耗力且难以控制等特点，相比于实验室环境，存在大量无关变量。

随着计算机技术的发展，越来越多的研究者开始利用计算机呈现刺激。这些研究多集中于基础的空间感知上，考察在被动接受纯粹的视觉流输入情况下空间感知的老化进程(Harris & Wolbers, 2012; Mahmood, Adamo, Briceno, & Moffat, 2009; Wolbers, Wiener, Mallot, & Buchel, 2007)。这一类实验中，被试仅仅接受简

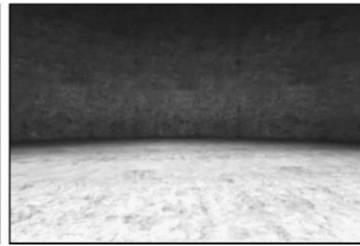
单的视觉刺激输入。以三角补全任务（triangle completion task）为例，被试需要静坐于计算机屏幕前，被动地观看一段影像，并在任务结束时，进行距离、旋转角度等空间信息的判断，不同类型任务中的画面见图 2(Wolbers et al., 2007; Harris & Wolbers, 2012; Mahmood et al., 2009)。当被试汇报影像中旋转的角度时，老年人倾向于高估小角度，而低估大角度(Wolbers et al., 2007)。尽管如此，在旋转角度的估算上不存在年龄差异，而在估算距离上，老年人的误差显著大于青年人(Mahmood et al., 2009)。





C





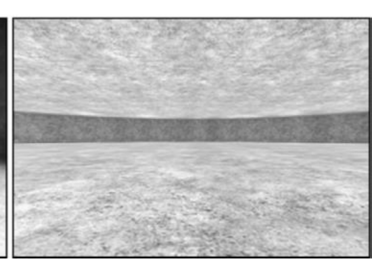


图2 不同类型的三角补全任务中的画面。A、Wolbers 等(2007)研究中的三角补全任务只提供了地面的纹理信息，画面的移动可以根据地面纹理的移动进行判断；B、Harris 和 Wolbers (2012)研究中的三角补全任务在地面上提供了不同大小、密度的圆点以提供视觉透视信息；C、Mahmood 等(2009)的三角补全任务中采用了三种不同类型的场景。

此外，还有研究者利用其他的研究范式，包括呈现静态图片的方式，测量空间导航过程中相关认知功能的老化情况，并报告了老年人中非自我中心参照编码损伤而自我中心参照相对保留(Lithfous, Dufour, Blanc, & Despres, 2014)、空间表征的记忆速度减慢(Lemay, Bertram, & Stelmach, 2004)等。这些计算机呈现的空间导航老化的研究将空间导航能力分解为相对基础的认知功能进行测量，并且能够很好地控制无关变量，但是同样也存在其局限性，例如测量的内容仍然无法真实

地反映空间导航能力，而是各项与空间导航相关的基础认知加工过程，例如空间表征、路线整合能力等。

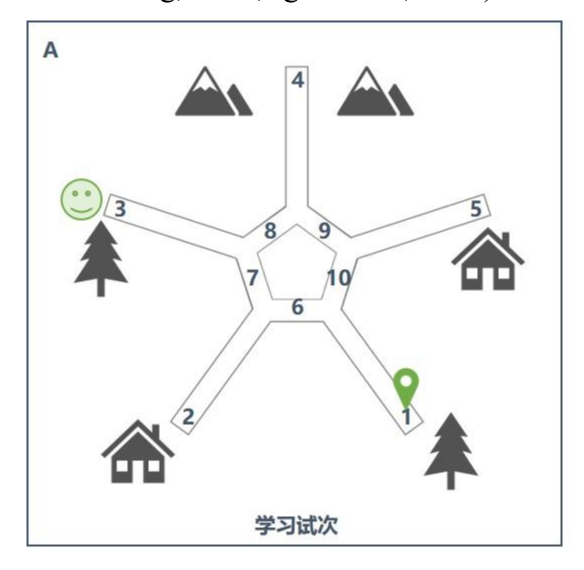
4　结合虚拟现实的空间导航老化研究

近年来，虚拟现实技术越来越多地被用来测量人类空间导航能力的老化。虚拟现实技术指通过呈现视觉图像以及非视觉的多媒体刺激，提供能够进行交互的场景，并让使用者相信自己真实地沉浸于这样的虚拟环境当中(Garcia-Betances, Arredondo Waldmeyer, Fico, & Cabrera-Umpierrez, 2015)。相对在现实环境进行的空间导航老化研究，虚拟现实技术相对省时省力，且能够严格控制实验环境，减少了无关变量的影响(Garcia-Betances et al., 2015)。虚拟现实空间导航实验与前述提到的计算机呈现的空间导航相关任务存在两点主要不同：虚拟现实环境与交互性。首先，虚拟现实空间导航任务采用与现实环境相似的场景（利用照片或构建虚拟现实环境），而非简单的视觉流或视觉线索。其次，导航者与虚拟现实环境之间存在交互，通过主动操作或被动观看的方式，导航者在虚拟现实环境中的空间位置存在一定的位移。虚拟现实环境及交互性使得虚拟现实空间导航实验与传统空间认知任务区分开来，从而为研究者提供了测量空间导航老化更优化的方式。有研究者对比了现实空间导航与虚拟现实空间导航的成绩，利用计算机构建了与现实环境相同的虚拟现实环境，并测量了各项空间导航成绩，包括路线学习、地标回忆、照片回忆等，结果发现无论是青年人、老年人、轻度认知损伤患者，还是早期阿尔茨海默症患者，在现实环境与虚拟现实环境的整体空间导航成绩上均存在强相关（r=.73），这也证明了虚拟现实技术在空间导航老化研究上的有效性(Cushman, Stein, & Duffy, 2008)。

虚拟现实技术结合精细设计的刺激，并加上传统小鼠空间导航实验范式已经很好地应用在人类被试身上，比如八臂迷宫或十二臂迷宫(Bohbot, Lerch, Thorndycraft, Iaria, & Zijdenbos, 2007; Iaria, Petrides, Dagher, Pike, & Bohbot, 2003; Konishi & Bohbot, 2013)，十字迷宫(Harris, Wiener, & Wolbers, 2012)，星型迷宫(王芳芳, 2017; Igloi et al., 2015; Igloi, Zaoui, Berthoz, & Rondi-Reig, 2009)，以及莫里斯水迷宫(Driscoll, Hamilton, Yeo, Brooks, & Sutherland, 2005)等。根据研究目的，这些虚拟现实研究范式可以进一步地分为不同的类型。莫里斯水迷宫关注于空间导航成绩，包括空间导航速度、错误率等效率指标(Daugherty et al., 2015; Fouquet

et al., 2010; Kunz et al., 2015)。与动物研究结果类似，这类虚拟现实空间导航研究发现老年人在这些指标上存在损伤，例如空间导航速度减慢，错误率增加等(Techentin, Voyer, & Voyer, 2014)。在莫里斯水迷宫实验范式的基础上，研究者设计了圆形竞技场范式，该范式与莫里斯水迷宫范式相似，导航者需要记忆不同物体在环境中的位置并进行移动，通过反应距离误差、移动距离、反应时等指标衡量导航者的空间导航成绩(Horner, Bisby, Zotow, Bush, & Burgess, 2016; Julian, Ryan, Hamilton, & Epstein, 2016)。利用该范式，结合磁共振成像技术，研究者首次在人类身上发现了类似网格细胞的表征。研究者发现携带阿尔茨海默病高风险基因的健康成年人已经出现了类似网格细胞的表征激活下降(Kunz et al., 2015)，而健康老年人同样表现出这一表征激活水平的下降，这可能解释了空间导航成绩的损伤机制(Stangl et al., 2018)。

与之相对，十字迷宫、八臂迷宫等实验范式则主要关注空间导航策略的选择与使用，采用这类范式的虚拟现实空间导航研究发现，老年人存在策略选择的损伤与策略切换的损伤(Bellassen et al., 2012; Dahmani & Bohbot, 2015; Harris et al., 2012)。此外，以人类为研究对象的虚拟现实空间导航老化研究还多采用星型迷宫等实验范式(Bellassen et al., 2012; Igloi et al., 2015)。这一类研究通常将任务分为学习试次与探测试次，在反复的学习试次中，被试从同一起点出发通过探索导航至固定终点。在最后的探测试次中，在被试不知情时改变起点位置，并根据被试反应区分空间导航策略，具体策略区分见图 3 (Bullens, Igloi, Berthoz, Postma, & Rondi-Reig, 2010; Igloi et al., 2009)。



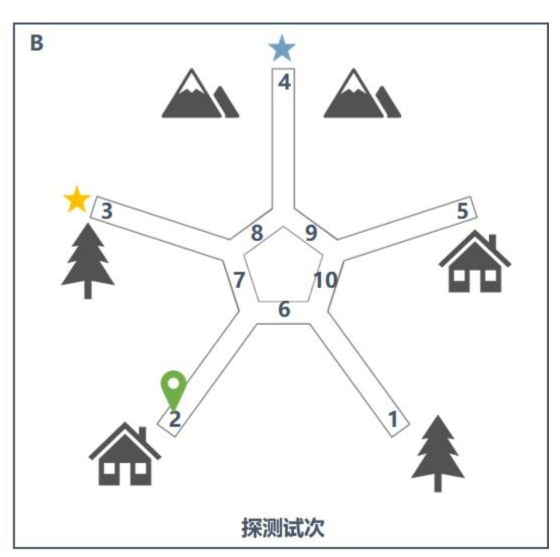


图3 虚拟现实星型迷宫示意俯视图，环境中存在各类地标以提供空间相对位置关系信息。A、

学习试次中，被试均从通道 1 出发，学习并记忆位于通道 3 末端的终点。B、探测试次，被试从通道 2 出发，且被试提前不知道探测试次的存在。如果被试仍然移动至通道 3，则认为采用了非自我中心策略，通过空间相对位置关系定位了终点；反之，如果被试移动至通道 4，则认为采用了自我中心策略，通过记忆身体转向信息定位了终点（此处为左转-右转-左转）。绿色笑脸为学习试次中的正确终点，到达之后，被试会给予反馈，黄色五角星代表非自我中心策略所对应终点，蓝色五角星代表自我中心策略所对应终点。

已有研究发现在空间导航过程中，青年人会使用多种不同的策略，包括基于路线的策略，基于刺激-反应联结的策略，试错的策略等(Lester et al., 2017; Wolbers & Hegarty, 2010)，而多数研究主要关注非自我中心策略和自我中心策略(李丹, 杨昭宁, 2015; Moffat, 2009)。前人研究发现在老化过程中仅存在非自我中心策略的损伤，而不存在自我中心策略的损伤(Gazova et al., 2013; Sanders, Holtzer, Lipton, Hall, & Verghese, 2008)。由于自我中心策略与刺激-反应学习相似(Igloi et al., 2009)，当采用我中心策略进行空间导航时，被试需要记住遇见一系列特定环境地标时的身体转向，这一系列的刺激-反应联结类似于情景记忆，同时包含了时间与空间信息(Bullens et al., 2010)。相比之下，使用非自我中心策略进行空间导航则需要更多的认知功能参与，包括编码空间场景形成认知地图，提取非自我中心表征以及路线规划(Byrne, Becker, & Burgess, 2007; Gramann, Muller, Eick, & Schonebeck, 2005)。这些加工过程可能会涉及到额顶控制网络的激活，意味着非自我中心空间导航比自我中心策略需要更多的认知资源(Lithfous et al., 2014; K. D. Wilson, Woldorff, & Mangun, 2005)，这可能是老年人在非自我中心策略上损伤的原因。此外，根据退行性理论，在发育过程中先获得的能力相对更加持久，不容易受到老化的影响，后获得的能力更容易受到老化的影响而衰退(Reisberg et al., 1999)。已有研究报告了 5 岁儿童已具备自我中心策略，这一策略被认为是相对更加基础的表征(Ruggiero et al., 2016)。与此相比，非自我中心策略的获得则更晚，10 岁儿童才能正确且高效地使用这一类策略(Bullens et al., 2010)，因此非自我中心策略被认为更容易受到老化的影响，将先于自我中心策略受损(Colombo et al., 2017)。尽管如此，成功的空间导航需要根据环境任务，灵活地选择策略并根据要求进行切换，而非依赖于某一特定的策略(Bohbot et al., 2007;

Colombo et al., 2017)。虚拟现实空间导航研究发现青年人会同时采用自我中心和非自我中心两类策略(Igloi et al., 2009)，但是老年人在选择合适策略的能力上存在损伤，容易在空间导航时选择不合适的策略(Davis & Weisbeck, 2015; Harris & Wolbers, 2014)。而具体什么样的策略是合适的？这一问题会根据环境、任务要求而改变(Hartley, Maguire, Spiers, & Burgess, 2003; Lester et al., 2017; Nemmi, Boccia, & Guariglia, 2017)。例如有研究发现，通过固定的路线或在熟悉环境中进行空间导航时，自我中心策略更为有效，这一策略减少了决策时间并避免错误路线；而在新异环境中进行空间导航或规划路径的时候，非自我中心策略即空间认知地图会更有效(Bohbot et al., 2007)。目前针对老化的策略选择能力的相关研究较少，已有的研究报告老年人存在从自我中心策略向非自我中心策略转化的损伤(Harris et al., 2012; Harris & Wolbers, 2014)。因此，虽然有研究报告老年人的自我中心策略相对完好，但是如果老年人不能选择合适的策略，空间导航成绩同样会受到损伤，这提示空间导航老化的干预可以首先从空间导航策略的选择出发。

除此之外，根据被试对实验材料的熟悉性，空间导航实验中的环境可以分成熟悉环境与新异环境，前者可以研究已有经验对相似场景学习的干扰，而后者可以排除先前经验的影响，从而测量空间导航学习进程的老化情况(Kirasic, 1991; I. A. Wilson, Gallagher, Eichenbaum, & Tanila, 2006)。这些空间导航范式的差异说明了在空间导航的老化研究中，研究者需要根据实验目的和假设，选择合适的范式，并相应进行设计和改编才能测量到感兴趣的内容。特别是在空间导航的老化研究中，在借鉴空间导航老化的实验范式时，需要考虑老年人的能力，适当地降低任务难度、简化实验操作。例如以莫里斯水迷宫实验范式为例，作为空间导航研究中的经典范式，被大量地应用在人类被试身上，包括虚拟现实版本(Daugherty et al., 2015)和现实版本(Gazova et al., 2013)，但是这些版本均是在原有的小鼠莫里斯水迷宫范式上进行的改编，也因此在环境布置、空间大小等变量上存在许多差异。此外，为了测量空间导航策略与空间导航成绩的交互作用，有研究者根据莫里斯水迷宫改编出了新的圆形竞技场范式(Kunz et al., 2015)，这一类实验范式除了莫里斯水迷宫原本测量的空间导航成绩之外，还能够测量老化过程中的策略改变、空间参考系的选择偏好等因素(Antonova et al., 2009; Julian et al., 2016)。再者，考虑到老年人对电脑按键不熟悉、手指的精细运动受损等原因，虚拟现实空间导

航老化研究可以把主动操作改为被动观看（或减少任务的按键操作难度），允许老年人被动观看一段虚拟现实环境中的位移，并在结束之后进行按键反应，同时记录相应脑活动，这一方式避免了老年人将过多的注意资源分配到手指的精细运动上而造成的空间导航成绩的损伤。因此，在空间导航老化的虚拟现实研究中，重要地是根据实验目的确定合适的空间导航实验范式，并根据需要进行修改。比如，一些研究者采取了自主设计的虚拟现实环境与实验任务来测量空间导航能力的老化。例如，有研究者创建了矩形房间样式的虚拟现实环境，对比了移动和固定视角情况下空间导航能力的老化情况（图 4 A），发现固定视角下，老年人的空间表征记忆存在损伤(Tascon, Castillo, Leon, & Cimadevilla, 2018)。此外，有研究者将虚拟现实环境与轮椅结合，设计了新的空间导航任务（图 4 B）。实验中，导航者推动轮椅在三层虚拟现实楼房中进行移动、寻找特定房间。研究发现导航者的各项错误指标与年龄、一般认知水平存在显著相关，相对青年人，老年人出现了更多的导航错误(Ranjbar Pouya, Byagowi, Kelly, & Moussavi, 2017)。

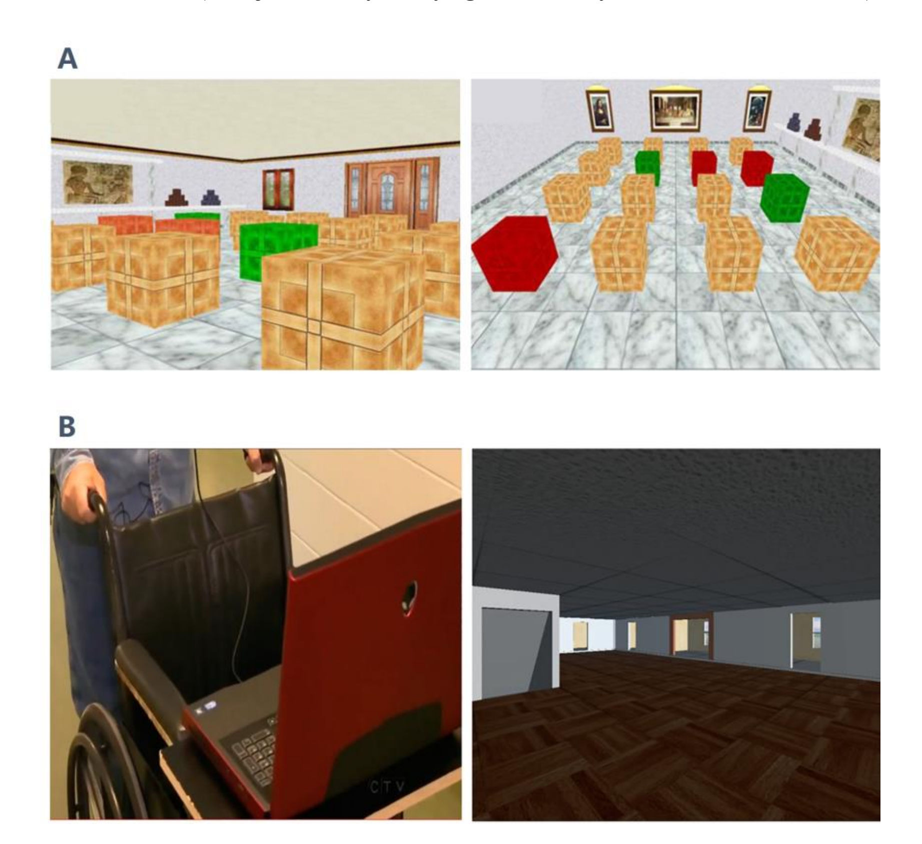


图4 两类全新设计的虚拟现实空间导航老化实验。A、Tascon 等(2018)采用的虚拟现实环境。左图，被试需要使用手柄在虚拟现实环境中寻找特定木箱并进行按键反应；右图，被试无法进行移动，但可以切换房间四个方向的视角，根据固定的视角从房间中选择目标木

箱；B、Ranjbar Pouya 等(2017)采用的虚拟现实环境及操作方式，老年人在开阔房间内推动轮椅，计算机根据轮子的转动实时在虚拟现实环境中进行位移，左图为老年被试进行实验操作，右图为虚拟现实环境。

虚拟现实技术与空间导航实验范式的结合并不仅仅应用于理论研究领域，在临床诊断、老化干预、康复等领域同样展现出巨大的应用价值(Bohil, Alicea, & Biocca, 2011; Cogne et al., 2017)。已有研究发现利用虚拟现实空间导航成绩可以将阿尔茨海默病患者与健康老年人以及其他患者区分出来(武文博等, 2015; Bellassen et al., 2012; Hort et al., 2007)。例如，研究者利用虚拟现实星型迷宫实验范式测量了健康青年人、健康老年人、额颞叶退化患者、轻度认知损伤患者与阿尔茨海默病患者的空间导航成绩。研究发现，相比于传统的神经认知测验，空间导航成绩能够更为有效地将阿尔茨海默病患者同健康老年人、额颞叶退化患者区分开来，且更为准确地预测轻度认知损伤患者 6 个月后转化为阿尔茨海默病的比率(Bellassen et al., 2012)。在老化干预领域，同样有研究发现利用虚拟现实空间导航训练可以改善空间导航成绩，甚至是减缓大脑灰质体积的萎缩(Lovden et al., 2012; Nemmi et al., 2017)。例如，有研究者利用跑步机，结合虚拟现实空间导航任务对老年人进行了长达 4 个月的干预。这一研究中，跑步机正前方的屏幕上投影着虚拟现实环境，被试在跑步机上的移动将直接反映在虚拟现实环境中。训练过程中，被试需要学习并寻找分散在虚拟现实环境中的物体。通过对比训练前后的结构磁共振成像数据，研究者发现，虚拟现实空间导航任务可以减缓海马体积的萎缩(Lovden et al., 2012)。这些研究反映了虚拟现实空间导航任务的重要现实意义。

5 空间导航老化的神经机制

与现实空间导航老化研究相比，虚拟现实技术通过计算机屏幕呈现刺激，通过视觉输入模拟真实空间导航过程，无需被试进行大量的身体运动，这允许研究者结合各类脑影像学技术来深入探索空间导航过程中的脑活动情况。

已有动物空间导航老化研究获得了一些有趣的空间导航老化神经机制结果，这些研究为人类空间导航老化研究提供了思路。借鉴动物研究中的实验范式，结合磁共振成像技术，研究者们在人类身上发现了相似的结果(Lester et al., 2017)。空间导航作为复杂的认知活动，涉及到大量脑区，包括海马、海马旁回、纹状体、

内嗅皮层、内侧颞叶、前额叶、后顶叶、压后皮质等(Chersi & Burgess, 2015; Colombo et al., 2017; Lester et al., 2017)，这些区域为空间导航提供不同方面的支持，而在老化过程中又表现出不同的变化。

传统研究中，海马通常被认为负责情景记忆的编码和存储。随着位置细胞的发现，研究者发现海马与非自我中心空间导航相关，负责形成认知地图表征以帮助完成空间导航(武文博, 2015; O'Keefe & Dostrovsky, 1971)。作为空间导航的中心枢纽，海马接受大量来自初级感觉皮层、内嗅皮层等区域的投射，并将加工信息又重新输出到内嗅皮层、纹状体、海马旁回等大量与空间导航相关的区域(Chersi & Burgess, 2015; Coutureau & Di Scala, 2009)。海马易受到老化的影响，已有研究报告了海马在正常老化过程中会出现体积萎缩和功能紊乱(Igloi et al., 2015; Lovden et al., 2012)。这些损伤会影响非自我中心策略的使用，包括认知地图的生成与记忆提取(Konishi et al., 2016)。此外，海马可能负责空间向量的计算，为更高级的路线规划提供初步加工(Wood et al., 2018)，在海马生成的信息进一步输出到前额叶，为策略选择提供信息(Harris et al., 2012; Harris & Wolbers, 2012)，因此这一区域的老化将严重影响老年人的空间导航能力。

已有研究大多将海马作为整体进行分析，而忽略了海马的各个子区域，随着高分辨率磁共振成像技术的发展，越来越多的研究开始对海马进行细分，这些结果发现，海马的不同子区域在结构与功能上同样存在着差异(Duvernoy, 2005; Wu et al., 2018)，且这些区域受到老化与老年疾病的影响也不完全一致(Cong et al., 2018; Mueller et al., 2018)。以海马的齿状回（dentate gyrus, DG）和 CA3 区（cornu Ammonis 3）为例，齿状回负责模式分化，对于输入的相似刺激，这一区域能够正确地区分刺激间的差异，增大两者差异性，从而编码为两个独立的表征模式(Knierim & Neunuebel, 2016)，但是这一区域被发现易受到老化的影响而出现萎缩(Leal & Yassa, 2015; Yassa et al., 2011)。由于这一区域的损伤，老年人无法区分出相似的刺激与场景(Stark & Stark, 2017)。与之相反，海马的 CA3 区域负责模式补全功能，除了向 CA1 区域的小部分投射，剩下的超过 95%的投射重新回到了 CA3 区域，这些神经纤维被称为自我联结纤维。这些神经纤维的作用在于通过与自身的联结来反复补全输入的不完整刺激，从而形成完整的模式(I. A. Wilson et al., 2006)，这一区域在老化过程中相对保留，不容易受到老化的影响而出现结构萎

缩或功能紊乱(Guzowski, Knierim, & Moser, 2004)。在关注海马子区域老化的研究中，多数研究通过相似记忆的测量来衡量这些区域在老化过程中的改变，却鲜有研究测量这些区域老化的改变在空间导航能力上的反映，因此这也将是未来空间导航老化研究的主要方向。

自网格细胞被发现以来，内嗅皮层吸引了大量研究者的关注(O'Keefe & Dostrovsky, 1971)，已有研究大部分采用小鼠实验，记录在现实环境中进行空间导航时，内嗅皮层上网格细胞的放电模式(O'Keefe & Burgess, 2005)。随着虚拟现实技术的不断革新，研究者采用任务态功能磁共振成像在人类的内嗅皮层上同样发现了类似网格细胞的表征激活(Doeller et al., 2010; Kunz et al., 2015; Stangl et al., 2018)，这些实验支持了在人类中，内嗅皮层的网格细胞空间放电模式也是空间导航的重要部分。然而，内嗅皮层同样易受到老化的影响，这一区域的老化、萎缩以及 tau 蛋白沉淀通常与阿尔茨海默病存在关系(Coutureau & Di Scala, 2009)。另一项针对正常老年人的虚拟现实研究发现，即使是健康老年人在完成物体定位任务时，内嗅皮层的类似网格细胞激活表征下降，且这一下降与路线整合成绩相关(Stangl et al., 2018)。这些关于内嗅皮层老化的结果为健康老化提供了研究方向，这意味着空间导航老化研究的结果可以为老化相关疾病提供早期预测诊断指标(Kunz et al., 2015)。

额叶虽然不直接负责空间导航加工，但是已有许多文献发现额叶在空间导航过程中参与策略选择、路线规划、捷径选择等功能(Boccia, Nemmi, & Guariglia, 2014; Spiers & Gilbert, 2015)。Colombo 等(2017)报告老年人从自我中心策略向非自我中心策略转化的能力显著受损，这一损伤可能受到前额叶调节，前额叶接受来自海马的信息输入并作出策略判断，并将这一判断重新投射回海马。在这一过程中，前额叶的损伤将影响策略判断，从而使老年人作出错误的策略选择(Harris et al., 2012; Harris & Wolbers, 2014)。此外，有研究指出腹内侧前额叶及眶额皮质主要负责非自我中心的空间导航，而背内侧前额叶主要负责自我中心的空间导航(Dahmani & Bohbot, 2015)。

6 总结与展望

在老年人健康老化及老化相关的神经退行性疾病过程中，空间导航能力极易受到影响而出现损伤(Allison et al., 2016)。由于空间导航能力与日常生活密切相

关，因此空间导航能力的受损限制了老年人的日常活动范围，并且会降低老年人的生活质量。为了更好地对老年人的空间导航能力进行干预，有必要对空间导航老化的机制进行更深入的探索(Nemmi et al., 2017)。已有研究报告了老年人空间导航策略选择的损伤或执行某一空间导航策略时的损伤，却较少关注两者的交互作用。有研究认为老年人非自我中心策略先出现损伤，这迫使老年人选择海马外的策略（例如自我中心策略）(Moffat, Kennedy, Rodrigue, & Raz, 2007; Wiener, de Condappa, Harris, & Wolbers, 2013)；但另一些研究表明，老年人首先受损的是根据任务、环境要求灵活选择合适策略的能力。老年人难以在多种策略之间进行快速、正确地切换，并表现出自我中心策略的偏好(Davis & Weisbeck, 2015; Harris et al., 2012)。当老年人在并不适合自我中心策略的环境中进行空间导航时，空间导航效率更低，即使老年人能够同时学会两种策略(Lester et al., 2017; Rodgers, Sindone, & Moffat, 2012)。因此究竟是空间导航策略的损伤影响了空间导航成绩，还是后者影响了前者，目前尚不清楚，需要更多的研究加以验证。值得注意的是，目前只有一项研究利用两项任务分别测量了两者的老化，发现老年人难以从自我中心策略切换至非自我中心策略，并且这一损伤与捷径选择存在相关(Harris & Wolbers, 2014)。因此利用导航任务同时测量空间导航成绩与空间导航策略的老化，并探索两者的互相作用，将是空间导航老化领域接下来的重要发展方向。

早期的动物空间导航老化实验为空间导航研究提供了不可替代的神经活动证据、特别是细胞层面的证据，这些研究与人类研究相比，最大的优势在于能够严格地控制研究对象的年龄、基因、脑损伤等因素，且测量的神经活动层面更加微观。尽管这些研究结论不能直接推广到人类身上，但却能够为人类神经机制研究提供重要的思路。例如早期研究者在小鼠身上发现了内嗅皮层的网格细胞存在特殊的放电模式，但是对于健康的人类被试，研究者无法直接记录具体某一细胞的放电模式。如前述提到的，为了验证人类内嗅皮层上网格细胞的存在，研究者结合了虚拟现实与功能磁共振扫描技术，发现了内嗅皮层上存在着类似网格细胞的激活表征，且这一表征存在随龄下降的趋势(Kunz et al., 2015; Stangl et al., 2018)。类似地，其他动物研究同样为人类空间导航老化的测量提供了许多思路，以后的人类空间导航老化研究可以基于这些前沿的动物研究结论，验证在人类被试身上的推广性。

以人类为研究对象的空间导航老化研究可以从纸笔测验、现实空间导航实验、简单视觉刺激研究不断向虚拟现实空间导航研究转变。与前三类研究不同，虚拟现实技术能够依照研究者的实验目的来构建虚拟环境，这一过程可以严格地控制无关变量(Cogne et al., 2017)。这一技术与各类活体脑成像技术的良好兼容性为揭示人类空间导航老化的神经机制提供了便利(Migo et al., 2016; Pine et al., 2002)。此外虚拟现实训练能够改善空间导航能力，这为空间导航老化的干预提供了技术手段。虚拟现实技术表现出来的优势证明了其在空间导航老化研究领域的巨大潜力，因此今后研究者可采取虚拟现实技术来测量空间导航能力的老化并作为干预手段。

作为高级认知功能，空间导航能力较为复杂，尽管不同脑区可以为空间导航提供不同方面的支持，但是这些脑区之间在空间导航过程中的连接尚不清楚，仍有待未来研究的验证并建立相应的空间导航老化模型。例如，已有研究建立了简单的空间导航认知模型：初级感觉同时输入到海马与纹状体进行空间信息的初级加工，两者的输出同时投射到前额叶，最终前额叶进行决策并选择合适的空间导航策略(Chersi & Burgess, 2015; Dahmani & Bohbot, 2015)。该模型是否适用于老年人，目前研究证据较少，尚有待进一步探索。以前额叶与海马的功能连接为例，在小鼠老化过程中，前额叶的激素水平容易出现异常(Allard, Gosein, Cuello, & Ribeiro-da-Silva, 2011)，而这种异常可能会影响老年人的策略选择。已有研究发现，在回忆任务或静息态扫描下，轻度认知损伤患者的前额叶与海马的功能连接均低于健康老年人(Bai et al., 2009; Wang et al., 2006)。未来空间导航老化的研究可结合虚拟现实与神经影像技术，进一步探索导致空间导航能力随龄下降的主要脑区，并进一步从脑结构、脑功能激活、功能连接及功能网络的水平上进行探索。此外，由于空间导航相关的脑区易受到老化的影响而出现结构萎缩与功能紊乱，对老年人空间导航能力的研究将有助于揭示脑老化机制，并有助于为正常老化及神经退行性疾病的诊断和干预提供新的思路。

参考文献

胡镜清, 温泽淮, 赖世隆. (2000). Morris 水迷宫检测的记忆属性与方法学初探. *广州中医药大学学报, 17*(2), 117–119.

胡志红，闫君宝，杨东伟. (2016). 游泳训练次数对大鼠 Morris 水迷宫成绩的影响. *山西医科大学学报, 47*(1), 18–21.

李丹，杨昭宁. (2015). 空间导航：路标学习和路径整合的关系. *心理科学进展, 23*(10), 1755. doi:10.3724/sp.j.1042.2015.01755

罗小泉，骆利平，陈海芳，涂明珠，黎艳刚，袁金斌，杨武亮. (2010). Morris 水迷宫检测大鼠记忆力方法的探讨. *时珍国医国药, 21*(10), 2667–2669.

王芳芳. (2017). *APOE 风险基因和性别差异对空间导航能力相关脑结构的影响.* (硕士)，南京大学

武文博. (2015). *年龄和认知状态对空间导航能力影响的行为学研究及其脑网络基础.* (硕士)，南京医科大学

武文博，张冰，徐运. (2015). 空间导航——阿尔兹海默病早期诊断的新指标. *中国实用内科杂志, 35*(02), 168–170.

Allard, S., Gosein, V., Cuello, A. C., & Ribeiro-da-Silva, A. (2011). Changes with aging in the dopaminergic and noradrenergic innervation of rat neocortex. *Neurobiology of Aging, 32*(12), 2244–2253. doi:10.1016/j.neurobiolaging.2009.12.023

Allison, S. L., Fagan, A. M., Morris, J. C., & Head, D. (2016). Spatial navigation in preclinical Alzheimer's disease. *Journal of Alzheimers Dissease, 52*(1), 77–90. doi:10.3233/JAD-150855

Antonova, E., Parslow, D., Brammer, M., Dawson, G. R., Jackson, S. H., & Morris, R. G. (2009). Age-related neural activity during allocentric spatial memory. *Memory, 17*(2), 125–143. doi:10.1080/09658210802077348

Bai, F., Zhang, Z., Watson, D. R., Yu, H., Shi, Y., Yuan, Y., . . . Qian, Y. (2009). Abnormal functional connectivity of hippocampus during episodic memory retrieval processing network in amnestic mild cognitive impairment. *Biological Psychiatry, 65*(11), 951–958. doi:10.1016/j.biopsych.2008.10.017

Banta Lavenex, P. A., Colombo, F., Ribordy Lambert, F., & Lavenex, P. (2014). The human hippocampus beyond the cognitive map: Evidence from a densely amnesic patient. *Frontiers in Human Neuroscience, 8*, 711. doi:10.3389/fnhum.2014.00711

Barnes, C. A., Nadel, L., & Honig, W. K. (1980). Spatial memory deficit in senescent rats. *Canadian Journal of Psychologyl, 34*(1), 29–39.

Barrash, J. (1994). Age-related decline in route learning ability. *Developmental Neuropsychology, 10*(3), 189–201.

Bellassen, V., Igloi, K., de Souza, L. C., Dubois, B., & Rondi-Reig, L. (2012). Temporal order memory assessed during spatiotemporal navigation as a behavioral cognitive marker for differential Alzheimer's disease diagnosis. *Journal of Neuroscience, 32*(6), 1942–1952. doi:10.1523/JNEUROSCI.4556-11.2012

Besnard, S., Machado, M. L., Vignaux, G., Boulouard, M., Coquerel, A., Bouet, V., . . . Lelong-Boulouard, V. (2012). Influence of vestibular input on spatial and nonspatial memory and on hippocampal NMDA receptors. *Hippocampus, 22*(4), 814–826. doi:10.1002/hipo.20942

Boccia, M., Nemmi, F., & Guariglia, C. (2014). Neuropsychology of environmental navigation in humans: Review and meta-analysis of FMRI studies in healthy participants. *Neuropsychology Review, 24*(2), 236–251. doi:10.1007/s11065-014-9247-8

Bohbot, V. D., Lerch, J., Thorndycraft, B., Iaria, G., & Zijdenbos, A. P. (2007). Gray matter differences correlate with spontaneous strategies in a human virtual navigation task. *Journal of Neuroscience, 27*(38), 10078–10083. doi:10.1523/JNEUROSCI.1763-07.2007

Bohil, C. J., Alicea, B., & Biocca, F. A. (2011). Virtual reality in neuroscience research and therapy. *Nature Reviews Neuroscience, 12*(12), 752–762. doi:10.1038/nrn3122

Bullens, J., Igloi, K., Berthoz, A., Postma, A., & Rondi-Reig, L. (2010). Developmental time course of the acquisition of sequential egocentric and allocentric navigation strategies. *Journal of Experimental Child Psychology, 107*(3), 337–350. doi:10.1016/j.jecp.2010.05.010

Burgdorf, J., Zhang, X. L., Weiss, C., Matthews, E., Disterhoft, J. F., Stanton, P. K., & Moskal, J. R. (2011). The N-methyl-D-aspartate receptor modulator GLYX-13

enhances learning and memory, in young adult and learning impaired aging rats. *Neurobiology of Aging, 32*(4), 698–706. doi:10.1016/j.neurobiolaging.2009.04.012

Burgess, N., Maguire, E. A., & O'Keefe, J. (2002). The human hippocampus and spatial and episodic memory. *Neuron, 35*(4), 625–641.

Byrne, P., Becker, S., & Burgess, N. (2007). Remembering the past and imagining the future: A neural model of spatial memory and imagery. *Psychological Review, 114*(2), 340–375. doi:10.1037/0033-295X.114.2.340

Cabeza, R., Anderson, N. D., Locantore, J. K., & McIntosh, A. R. (2002). Aging gracefully: Compensatory brain activity in high-performing older adults. *NeuroImage, 17*(3), 1394–1402. doi:10.1006/nimg.2002.1280

Chersi, F., & Burgess, N. (2015). The cognitive architecture of spatial navigation: Hippocampal and striatal contributions. *Neuron, 88*(1), 64–77. doi:10.1016/j.neuron.2015.09.021

Cogne, M., Taillade, M., N'Kaoua, B., Tarruella, A., Klinger, E., Larrue, F., . . . Sorita, E. (2017). The contribution of virtual reality to the diagnosis of spatial navigation disorders and to the study of the role of navigational aids: A systematic literature review. *Annals of Physical and Rehabilitation Medicine, 60*(3), 164–176. doi:10.1016/j.rehab.2015.12.004

Colombo, D., Serino, S., Tuena, C., Pedroli, E., Dakanalis, A., Cipresso, P., & Riva, G. (2017). Egocentric and allocentric spatial reference frames in aging: A systematic review. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews, 80*, 605–621. doi:10.1016/j.neubiorev.2017.07.012

Cong, S., Risacher, S. L., West, J. D., Wu, Y. C., Apostolova, L. G., Tallman, E., . . . Shen, L. (2018). Volumetric comparison of hippocampal subfields extracted from 4-minute accelerated vs. 8-minute high-resolution T2-weighted 3T MRI scans. *Brain Imaging and Behavior*. doi:10.1007/s11682-017-9819-3

Coughlan, G., Laczo, J., Hort, J., Minihane, A. M., & Hornberger, M. (2018). Spatial navigation deficits - overlooked cognitive marker for preclinical Alzheimer disease? *Nature Reviews Neurology, 14*(8), 496–506.

doi:10.1038/s41582-018-0031-x

Coutureau, E., & Di Scala, G. (2009). Entorhinal cortex and cognition. *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry, 33*(5), 753–761. doi:10.1016/j.pnpbp.2009.03.038

Cushman, L. A., Stein, K., & Duffy, C. J. (2008). Detecting navigational deficits in cognitive aging and Alzheimer disease using virtual reality. *Neurology, 71*(12), 888–895. doi:10.1212/01.wnl.0000326262.67613.fe

Dahmani, L., & Bohbot, V. D. (2015). Dissociable contributions of the prefrontal cortex to hippocampus- and caudate nucleus-dependent virtual navigation strategies. *Neurobiology of Learning and Memory, 117*, 42–50. doi:10.1016/j.nlm.2014.07.002

Daugherty, A. M., Yuan, P., Dahle, C. L., Bender, A. R., Yang, Y., & Raz, N. (2015). Path complexity in virtual water maze navigation: Differential associations with age, sex, and regional brain volume. *Cerebral Cortex, 25*(9), 3122–3131. doi:10.1093/cercor/bhu107

Davis, R. L., & Weisbeck, C. (2015). Search strategies used by older adults in a virtual reality place learning task. *Gerontologist, 55 Suppl 1*, S118–127. doi:10.1093/geront/gnv020

de Bruin, J. P. C., Sànchez-Santed, F., Heinsbroek, R. P. W., Donker, A., & Postmes, P. (1994). A behavioural analysis of rats with damage to the medial prefrontal cortex using the morris water maze: Evidence for behavioural flexibility, but not for impaired spatial navigation. *Brain Research, 652*(2), 323–333. doi:https://doi.org/10.1016/0006-8993(94)90243-7

Doeller, C. F., Barry, C., & Burgess, N. (2010). Evidence for grid cells in a human memory network. *Nature, 463*(7281), 657–661. doi:10.1038/nature08704

Driscoll, I., Hamilton, D. A., Yeo, R. A., Brooks, W. M., & Sutherland, R. J. (2005). Virtual navigation in humans: The impact of age, sex, and hormones on place learning. *Hormones and Behavior, 47*(3), 326–335. doi:10.1016/j.yhbeh.2004.11.013

Duffy, C. J. (2009). Visual motion processing in aging and Alzheimer's disease:

neuronal mechanisms and behavior from monkeys to man. *Annals of the New York Academy of Sciences, 1170*, 736–744. doi:10.1111/j.1749-6632.2009.04021.x

Duvernoy, H. M. (2005). *The human hippocampus: functional anatomy, vascularization and serial sections with MRI*: Springer Science & Business Media.

Fouquet, C., Tobin, C., & Rondi-Reig, L. (2010). A new approach for modeling episodic memory from rodents to humans: the temporal order memory. *Behavioural Brain Research, 215*(2), 172–179. doi:10.1016/j.bbr.2010.05.054

Fu, H., Rodriguez, G. A., Herman, M., Emrani, S., Nahmani, E., Barrett, G., . . . Duff, K. E. (2017). Tau pathology induces excitatory neuron loss, grid cell dysfunction, and spatial memory deficits reminiscent of early Alzheimer's disease. *Neuron, 93*(3), 533–541 e535. doi:10.1016/j.neuron.2016.12.023

Garcia-Betances, R. I., Arredondo Waldmeyer, M. T., Fico, G., & Cabrera-Umpierrez, M. F. (2015). A succinct overview of virtual reality technology use in Alzheimer's disease. *Frontiers in Aging Neuroscience, 7*, 80. doi:10.3389/fnagi.2015.00080

Gazova, I., Laczo, J., Rubinova, E., Mokrisova, I., Hyncicova, E., Andel, R., . . . Hort, J. (2013). Spatial navigation in young versus older adults. *Frontiers in Aging Neuroscience, 5*, 94. doi:10.3389/fnagi.2013.00094

Gramann, K., Muller, H. J., Eick, E. M., & Schonebeck, B. (2005). Evidence of separable spatial representations in a virtual navigation task. *Journal of Experimental Psychology-Human Perception and Performance, 31*(6), 1199–1223. doi:10.1037/0096-1523.31.6.1199

Groth-Marnat, G., & Teal, M. (2000). Block design as a measure of everyday spatial ability: A study of ecological validity. *Perceptual and motor skills, 90*(2), 522–526. doi:Doi 10.2466/Pms.90.2.522–526

Guzowski, J. F., Knierim, J. J., & Moser, E. I. (2004). Ensemble dynamics of hippocampal regions CA3 and CA1. *Neuron, 44*(4), 581–584. doi:10.1016/j.neuron.2004.11.003

Harris, M. A., Wiener, J. M., & Wolbers, T. (2012). Aging specifically impairs switching to an allocentric navigational strategy. *Frontiers in Aging Neuroscience, 4*, 29. doi:10.3389/fnagi.2012.00029

Harris, M. A., & Wolbers, T. (2012). Ageing effects on path integration and landmark navigation. *Hippocampus, 22*(8), 1770–1780. doi:10.1002/hipo.22011

Harris, M. A., & Wolbers, T. (2014). How age-related strategy switching deficits affect wayfinding in complex environments. *Neurobiology of Aging, 35*(5), 1095–1102. doi:10.1016/j.neurobiolaging.2013.10.086

Hartley, T., Maguire, E. A., Spiers, H. J., & Burgess, N. (2003). The well-worn route and the path less traveled: Distinct neural bases of route following and wayfinding in humans. *Neuron, 37*(5), 877–888.

Horner, A. J., Bisby, J. A., Zotow, E., Bush, D., & Burgess, N. (2016). Grid-like processing of imagined navigation. *Current Biology, 26*(6), 842–847. doi:10.1016/j.cub.2016.01.042

Hort, J., Laczo, J., Vyhnalek, M., Bojar, M., Bures, J., & Vlcek, K. (2007). Spatial navigation deficit in amnestic mild cognitive impairment. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, 104*(10), 4042–4047. doi:10.1073/pnas.0611314104

Howard, L. R., Javadi, A. H., Yu, Y., Mill, R. D., Morrison, L. C., Knight, R., . . . Spiers, H. J. (2014). The hippocampus and entorhinal cortex encode the path and Euclidean distances to goals during navigation. *Current Biology, 24*(12), 1331–1340. doi:10.1016/j.cub.2014.05.001

Iaccarino, H. F., Singer, A. C., Martorell, A. J., Rudenko, A., Gao, F., Gillingham, T. Z., . . . Tsai, L. H. (2016). Gamma frequency entrainment attenuates amyloid load and modifies microglia. *Nature, 540*(7632), 230–235. doi:10.1038/nature20587

Iaria, G., Petrides, M., Dagher, A., Pike, B., & Bohbot, V. D. (2003). Cognitive strategies dependent on the hippocampus and caudate nucleus in human navigation: variability and change with practice. *Journal of Neuroscience, 23*(13), 5945–5952.

Igloi, K., Doeller, C. F., Paradis, A. L., Benchenane, K., Berthoz, A., Burgess, N., & Rondi-Reig, L. (2015). Interaction between hippocampus and cerebellum Crus I in sequence-based but not place-based navigation. *Cerebral Cortex, 25*(11), 4146–4154. doi:10.1093/cercor/bhu132

Igloi, K., Zaoui, M., Berthoz, A., & Rondi-Reig, L. (2009). Sequential egocentric strategy is acquired as early as allocentric strategy: Parallel acquisition of these two navigation strategies. *Hippocampus, 19*(12), 1199–1211. doi:10.1002/hipo.20595

Joy, S., Fein, D., Kaplan, E., & Freedman, M. (2001). Quantifying qualitative features of Block Design performance among healthy older adults. *Archives of Clinical Neuropsychology, 16*(2), 157–170.

Julian, J. B., Ryan, J., Hamilton, R. H., & Epstein, R. A. (2016). The occipital place area is causally involved in representing environmental boundaries during navigation. *Current Biology, 26*(8), 1104–1109. doi:10.1016/j.cub.2016.02.066

Kirasic, K. C. (1991). Spatial cognition and behavior in young and elderly adults: Implications for learning new environments. *Psychology and Aging, 6*(1), 10–18.

Klencklen, G., Despres, O., & Dufour, A. (2012). What do we know about aging and spatial cognition? Reviews and perspectives. *Ageing Research Reviews, 11*(1), 123–135. doi:10.1016/j.arr.2011.10.001

Knierim, J. J., & Neunuebel, J. P. (2016). Tracking the flow of hippocampal computation: Pattern separation, pattern completion, and attractor dynamics. *Neurobiology of Learning and Memory, 129*, 38–49. doi:10.1016/j.nlm.2015.10.008

Konishi, K., Bhat, V., Banner, H., Poirier, J., Joober, R., & Bohbot, V. D. (2016). APOE2 Is Associated with spatial navigational strategies and increased gray matter in the hippocampus. *Frontiers in Human Neuroscience, 10*, 349. doi:10.3389/fnhum.2016.00349

Konishi, K., & Bohbot, V. D. (2013). Spatial navigational strategies correlate with gray matter in the hippocampus of healthy older adults tested in a virtual maze.

Frontiers in Aging Neuroscience, 5, 1. doi:10.3389/fnagi.2013.00001

Kunz, L., Schroder, T. N., Lee, H., Montag, C., Lachmann, B., Sariyska, R., . . . Axmacher, N. (2015). Reduced grid-cell-like representations in adults at genetic risk for Alzheimer's disease. *Science, 350*(6259), 430–433. doi:10.1126/science.aac8128

Lavenex, P. B., Amaral, D. G., & Lavenex, P. (2006). Hippocampal lesion prevents spatial relational learning in adult macaque monkeys. *Journal of Neuroscience, 26*(17), 4546–4558. doi:10.1523/JNEUROSCI.5412-05.2006

Leal, S. L., & Yassa, M. A. (2015). Neurocognitive aging and the hippocampus across species. *Trends in Neurosciences, 38*(12), 800–812. doi:10.1016/j.tins.2015.10.003

Lemay, M., Bertram, C. P., & Stelmach, G. E. (2004). Pointing to an allocentric and egocentric remembered target in younger and older adults. *Experimental Aging Research, 30*(4), 391–406. doi:10.1080/03610730490484443

Lester, A. W., Moffat, S. D., Wiener, J. M., Barnes, C. A., & Wolbers, T. (2017). The aging navigational system. *Neuron, 95*(5), 1019–1035. doi:10.1016/j.neuron.2017.06.037

Liang, Z., Yang, Y., Li, G., Zhang, J., Wang, Y., Zhou, Y., & Leventhal, A. G. (2010). Aging affects the direction selectivity of MT cells in rhesus monkeys. *Neurobiology of Aging, 31*(5), 863–873. doi:10.1016/j.neurobiolaging.2008.06.013

Lithfous, S., Dufour, A., Blanc, F., & Despres, O. (2014). Allocentric but not egocentric orientation is impaired during normal aging: An ERP study. *Neuropsychology, 28*(5), 761–771. doi:10.1037/neu0000084

Lovden, M., Schaefer, S., Noack, H., Bodammer, N. C., Kuhn, S., Heinze, H. J., . . . Lindenberger, U. (2012). Spatial navigation training protects the hippocampus against age-related changes during early and late adulthood. *Neurobiology of Aging, 33*(3), 620 e629–620 e622. doi:10.1016/j.neurobiolaging.2011.02.013

Mahmood, O., Adamo, D., Briceno, E., & Moffat, S. D. (2009). Age differences in visual path integration. *Behavioural Brain Research, 205*(1), 88–95.

doi:10.1016/j.bbr.2009.08.001

Marquez, D. X., Hunter, R. H., Griffith, M. H., Bryant, L. L., Janicek, S. J., & Atherly, A. J. (2017). Older adult strategies for community wayfinding. *Journal of Applied Gerontology, 36*(2), 213–233. doi:10.1177/0733464815581481

McHail, D. G., Valibeigi, N., & Dumas, T. C. (2018). A Barnes maze for juvenile rats delineates the emergence of spatial navigation ability. *Learn Mem, 25*(3), 138–146. doi:10.1101/lm.046300.117

Migo, E. M., O'Daly, O., Mitterschiffthaler, M., Antonova, E., Dawson, G. R., Dourish, C. T., . . . Morris, R. G. (2016). Investigating virtual reality navigation in amnestic mild cognitive impairment using fMRI. *Neuropsychol, Development, and Cognition. Section B, Aging, Neuropsychology and Cognition, 23*(2), 196–217. doi:10.1080/13825585.2015.1073218

Moffat, S. D. (2009). Aging and spatial navigation: What do we know and where do we go? *Neuropsychology Review, 19*(4), 478–489. doi:10.1007/s11065-009-9120-3

Moffat, S. D., Kennedy, K. M., Rodrigue, K. M., & Raz, N. (2007). Extrahippocampal contributions to age differences in human spatial navigation. *Cerebral Cortex, 17*(6), 1274–1282. doi:10.1093/cercor/bhl036

Monahan, J. B., Handelmann, G. E., Hood, W. F., & Cordi, A. A. (1989). D-cycloserine, a positive modulator of the N-methyl-D-aspartate receptor, enhances performance of learning tasks in rats. *Pharmacology Biochemistry and Behavior, 34*(3), 649–653.

Morganti, F., Stefanini, S., & Riva, G. (2013). From allo- to egocentric spatial ability in early Alzheimer's disease: A study with virtual reality spatial tasks. *Cognitive Neuroscience, 4*(3-4), 171–180. doi:10.1080/17588928.2013.854762

Morris, R. (1984). Developments of a water-maze procedure for studying spatial learning in the rat. *Journal of Neuroscience Methods, 11*(1), 47–60.

Mueller, S. G., Yushkevich, P. A., Das, S., Wang, L., Van Leemput, K., Iglesias, J. E., . . . Weiner, M. W. (2018). Systematic comparison of different techniques

to measure hippocampal subfield volumes in ADNI2. *NeuroImage: Clinical, 17*, 1006–1018. doi:10.1016/j.nicl.2017.12.036

Muffato, V., Meneghetti, C., & De Beni, R. (2016). Not all is lost in older adults' route learning: The role of visuo-spatial abilities and type of task. *Journal of Environmental Psychology, 47*, 230–241. doi:10.1016/j.jenvp.2016.07.003

Nemmi, F., Boccia, M., & Guariglia, C. (2017). Does aging affect the formation of new topographical memories? Evidence from an extensive spatial training. *Neuropsychol, Development, and Cognition. Section B, Aging, Neuropsychology and Cognition, 24*(1), 29–44. doi:10.1080/13825585.2016.1167162

Nori, R., Grandicelli, S., & Giusberti, F. (2006). Visuo-spatial ability and wayfinding performance in real-world. *Cognitive Processing, 7*(S1), 135–137. doi:10.1007/s10339-006-0104-4

O'Keefe, J., & Burgess, N. (2005). Dual phase and rate coding in hippocampal place cells: Theoretical significance and relationship to entorhinal grid cells. *Hippocampus, 15*(7), 853–866. doi:10.1002/hipo.20115

O'Keefe, J., & Dostrovsky, J. (1971). The hippocampus as a spatial map. Preliminary evidence from unit activity in the freely-moving rat. *Brain Research, 34*(1), 171–175.

Packard, M. G., & McGaugh, J. L. (1996). Inactivation of hippocampus or caudate nucleus with lidocaine differentially affects expression of place and response learning. *Neurobiology of Learning and Memory, 65*(1), 65–72. doi:10.1006/nlme.1996.0007

Pine, D. S., Grun, J., Maguire, E. A., Burgess, N., Zarahn, E., Koda, V., . . . Bilder, R. M. (2002). Neurodevelopmental aspects of spatial navigation: A virtual reality fMRI study. *NeuroImage, 15*(2), 396–406. doi:10.1006/nimg.2001.0988

Ranjbar Pouya, O., Byagowi, A., Kelly, D. M., & Moussavi, Z. (2017). Introducing a new age-and-cognition-sensitive measurement for assessing spatial orientation using a landmark-less virtual reality navigational task. *Quarterly journal of experimental psychology (Hove), 70*(7), 1406–1419.

doi:10.1080/17470218.2016.1187181

Reisberg, B., Franssen, E. H., Hasan, S. M., Monteiro, I., Boksay, I., Souren, L. E., . . . Kluger, A. (1999). Retrogenesis: Clinical, physiologic, and pathologic mechanisms in brain aging, Alzheimer's and other dementing processes. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience, 249 Suppl 3*, 28–36.

Rodgers, M. K., Sindone, J. A., 3rd, & Moffat, S. D. (2012). Effects of age on navigation strategy. *Neurobiology of Aging, 33*(1), 202 e215–222. doi:10.1016/j.neurobiolaging.2010.07.021

Ruggiero, G., D'Errico, O., & Iachini, T. (2016). Development of egocentric and allocentric spatial representations from childhood to elderly age. *Psychological Research, 80*(2), 259–272. doi:10.1007/s00426-015-0658-9

Salthouse, T. A. (1979). Adult age and the speed-accuracy trade-off. *Ergonomics, 22*(7), 811–821. doi:10.1080/00140137908924659

Sanders, A. E., Holtzer, R., Lipton, R. B., Hall, C., & Verghese, J. (2008). Egocentric and exocentric navigation skills in older adults. *Journals of Gerontology. Series A, Biological Sciences and Medical Sciences, 63*(12), 1356–1363.

Spiers, H. J., & Gilbert, S. J. (2015). Solving the detour problem in navigation: A model of prefrontal and hippocampal interactions. *Frontiers in Human Neuroscience, 9*, 125. doi:10.3389/fnhum.2015.00125

Stangl, M., Achtzehn, J., Huber, K., Dietrich, C., Tempelmann, C., & Wolbers, T. (2018). Compromised grid-cell-like representations in old age as a key mechanism to explain age-related navigational deficits. *Current Biology, 28*(7), 1108–1115 e1106. doi:10.1016/j.cub.2018.02.038

Stark, S. M., & Stark, C. E. L. (2017). Age-related deficits in the mnemonic similarity task for objects and scenes. *Behavioural Brain Research, 333*, 109–117. doi:10.1016/j.bbr.2017.06.049

Tangen, G. G., Engedal, K., Bergland, A., Moger, T. A., Hansson, O., & Mengshoel, A. M. (2015). Spatial navigation measured by the Floor Maze Test in patients with subjective cognitive impairment, mild cognitive impairment, and mild

Alzheimer's disease. *International Psychogeriatrics, 27*(8), 1401–1409. doi:10.1017/S1041610215000022

Tascon, L., Castillo, J., Leon, I., & Cimadevilla, J. M. (2018). Walking and non-walking space in an equivalent virtual reality task: Sexual dimorphism and aging decline of spatial abilities. *Behavioural Brain Research, 347*, 201–208. doi:10.1016/j.bbr.2018.03.022

Techentin, C., Voyer, D., & Voyer, S. D. (2014). Spatial abilities and aging: A meta-analysis. *Experimental Aging Research, 40*(4), 395–425. doi:10.1080/0361073X.2014.926773

Topic, B., Willuhn, I., Palomero-Gallagher, N., Zilles, K., Huston, J. P., & Hasenohrl, R. U. (2007). Impaired maze performance in aged rats is accompanied by increased density of NMDA, 5-HT1A, and alpha-adrenoceptor binding in hippocampus. *Hippocampus, 17*(1), 68–77. doi:10.1002/hipo.20246

Tu, S., Spiers, H. J., Hodges, J. R., Piguet, O., & Hornberger, M. (2017). Egocentric versus allocentric spatial memory in behavioral variant frontotemporal dementia and Alzheimer's Disease. *Journal of Alzheimers Dissease, 59*(3), 883–892. doi:10.3233/jad-160592

Tu, S., Wong, S., Hodges, J. R., Irish, M., Piguet, O., & Hornberger, M. (2015). Lost in spatial translation - a novel tool to objectively assess spatial disorientation in Alzheimer's disease and frontotemporal dementia. *Cortex, 67*, 83–94. doi:10.1016/j.cortex.2015.03.016

Van Meer, P., & Raber, J. (2005). Mouse behavioural analysis in systems biology. *Biochemical Journal*, 389(Pt 3), 593–610. doi:10.1042/BJ20042023

Wang, L., Zang, Y., He, Y., Liang, M., Zhang, X., Tian, L., . . . Li, K. (2006). Changes in hippocampal connectivity in the early stages of Alzheimer's disease: Evidence from resting state fMRI. *NeuroImage, 31*(2), 496–504. doi:10.1016/j.neuroimage.2005.12.033

Wiener, J. M., de Condappa, O., Harris, M. A., & Wolbers, T. (2013). Maladaptive bias for extrahippocampal navigation strategies in aging humans. *Journal of Neuroscience, 33*(14), 6012–6017. doi:10.1523/JNEUROSCI.0717-12.2013

Wilson, I. A., Gallagher, M., Eichenbaum, H., & Tanila, H. (2006). Neurocognitive aging: Prior memories hinder new hippocampal encoding. *Trends in Neurosciences, 29*(12), 662–670. doi:10.1016/j.tins.2006.10.002

Wilson, K. D., Woldorff, M. G., & Mangun, G. R. (2005). Control networks and hemispheric asymmetries in parietal cortex during attentional orienting in different spatial reference frames. *NeuroImage, 25*(3), 668–683. doi:10.1016/j.neuroimage.2004.07.075

Wolbers, T., & Hegarty, M. (2010). What determines our navigational abilities? *Trends in Cognitive Sciences, 14*(3), 138–146. doi:10.1016/j.tics.2010.01.001

Wolbers, T., Wiener, J. M., Mallot, H. A., & Buchel, C. (2007). Differential recruitment of the hippocampus, medial prefrontal cortex, and the human motion complex during path integration in humans. *Journal of Neuroscience, 27*(35), 9408–9416. doi:10.1523/JNEUROSCI.2146-07.2007

Wood, R. A., Bauza, M., Krupic, J., Burton, S., Delekate, A., Chan, D., & O'Keefe, J. (2018). The honeycomb maze provides a novel test to study hippocampal-dependent spatial navigation. *Nature, 554*(7690), 102–105. doi:10.1038/nature25433

Wu, Z., Gao, Y., Shi, F., Ma, G., Jewells, V., & Shen, D. (2018). Segmenting hippocampal subfields from 3T MRI with multi-modality images. *Medical Image Analysis, 43*, 10–22. doi:10.1016/j.media.2017.09.006

Yassa, M. A., Lacy, J. W., Stark, S. M., Albert, M. S., Gallagher, M., & Stark, C. E. (2011). Pattern separation deficits associated with increased hippocampal CA3 and dentate gyrus activity in nondemented older adults. *Hippocampus, 21*(9), 968–979. doi:10.1002/hipo.20808

Yin, S., Zhu, X., Huang, X., & Li, J. (2015). Visuospatial characteristics of an elderly Chinese population: Results from the WAIS-R block design test. *Frontiers in Aging Neuroscience, 7*, 17. doi:10.3389/fnagi.2015.00017

Measurement of spatial navigation and application research in cognitive aging

ZHANG Jiaxin[1,2]; HAI Lagan[1,2]; LI Huijie[1,2]

([1] Key Laboratory of Behavioral Science, Institute of Psychology, Chinese Academy of Sciences, Beijing 100101, China)

([2] Department of Psychology, University of Chinese Academy of Sciences, Beijing 100049, China)

Abstract: Spatial navigation is an essential high-level cognitive function in daily life. However, the involved brain regions such as hippocampus and entorhinal cortex are vulnerable to aging and result in structural atrophy and functional alterations. Using the experimental paradigms like animal experiments, pencil-paper tests, and real-world navigation, early studies explored the behavioral performance of spatial navigation in older adults. By virtue of having similar scenes with realistic environment, compatible with magnetic resonance imaging scanning, and navigator could have interactions with scenes, virtual reality is increasingly applied in the age-related spatial navigation research, revealing the important role of medial temporal cortex such as hippocampus in age-related spatial navigation studies.

Keywords: spatial navigation; aging; virtual reality; hippocampus; neural mechanism